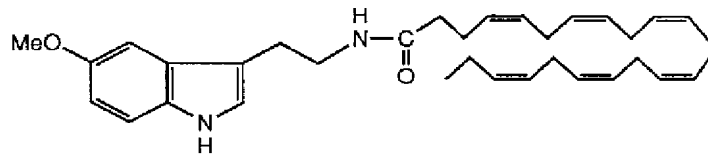




## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 下記式

## 【化1】



で表される5-メトキシトリプタミン誘導体。

## 【発明の詳細な説明】

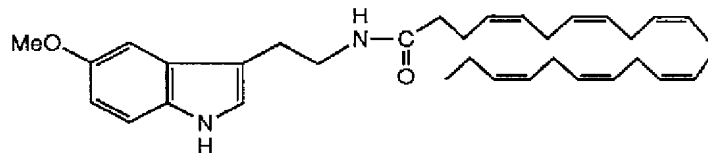
## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はドコサヘキサエノイル基を有する5-メトキシトリプタミン誘導体に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】近年高齢人口の増大に伴い、老人介護が大きな社会問題となりつつある。最も多い介護の担い手は家族であるが、一般に介護期間が年単位の長期にわたるため、家族の疲弊は著しい。特に老人性痴呆症での夜間徘徊は、本人にとって事故の危険性が大きいだけでなく家族の睡眠を妨げ、その肉体的、精神的疲労を増大させる。痴呆症における徘徊は、患者の不安感増大によって現れる症状とされているため、患者の精神を鎮静化させる薬剤の投与が望まれる。しかし、現在臨床に用いられているトランキライザー等の薬物は副作用が強く、全身的に代謝機能の低下している老人に投与することは望ましくない。すなわち副作用が弱く、穏やかな作用を有する薬剤の供給が望まれている。

【0003】一般に、ヒト及び動物が、他から強制されることなく自発的に行う運動を自発運動という。この自発運動は、新規な環境に置かれるなど、不安を感じたときに増加することが知られている。上記の夜間徘徊も自発運動の一種と考えられる。



【0009】で表される5-メトキシトリプタミン誘導体を提供する。

## 【0010】

【発明の実施の形態】本発明の上記式(Ⅰ)で表されるドコサヘキサエノイル基を有する5-メトキシトリプタミン誘導体は、例えば5-メトキシトリプタミンと対応するドコサヘキサエン酸クロリドとを溶媒中、トリエチルアミン等の存在下に反応させることにより製造することができる。

【0011】本発明の5-メトキシトリプタミン誘導体の投与量は、年齢、性別、体重、症状、あるいは投与形態により異なるが、一般には、1日あたり約1gであり、1回あるいは数回に分けて服用される。

【0004】N-アセチル5-メトキシトリプタミンはメラトニンと呼ばれ、松果体で合成されるホルモンである。その分泌量は概日リズムを示し、日周リズムをつかさどるホルモンと考えられており、ヒトでは睡眠誘導効果が報告されている(Proc. Natl. Acad. Sci., 91, 1824, 1994)。一方、n-3系高度不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸(DHA)は、記憶、学習能の改善、免疫抑制作用等の他、攻撃性の減少などの効果を有することが報告されている(J. Clin. Inv., 97, 1129, 1996)。また、メラトニン、DHAのいずれも生体内に存在する成分であり、大量に投与しても副作用が少ないことが知られている。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、ヒト及び動物の自発運動を抑制する物質を提供することを目的とする。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、下記式(Ⅰ)で表される5-メトキシトリプタミン誘導体が、優れた自発運動抑制作用を示すという新しい知見に基づき本発明を完成した。

## 【0007】すなわち、本発明は、式(Ⅰ)

## 【0008】

## 【化2】

【0012】本発明の5-メトキシトリプタミン誘導体は経口的あるいは非経口的に投与することができる。経口投与剤としては散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤などの固形製剤あるいはシロップ剤、エリキシル剤などの液状製剤とすることができる。また、非経口投与剤として注射剤とすることができる。

【0013】これらは活性成分に薬理的、製剤学的に認められる製造助剤を加えることにより公知の製造法、例えば日本薬局方第10版製剤総則記載の方法ないし適当な改良を加えた方法に従って製造される。更に公知の技術により持続性製剤とすることも可能である。

## 【0014】

【実施例】以下、本発明を合成例、試験例等によりさら

に詳細に説明する。

【0015】合成例1 5-メトキシトリプタミン誘導体の合成

ドコサヘキサエン酸(0.099 g, 0.3 mmol)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液にオキサリルクロリド(0.08 mL, 0.9 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した後、溶媒を減圧留去してドコサヘキサエン酸クロリドを調製した。次いで、5-メトキシトリプタミン(0.057 g, 0.3 mmol)、トリエチルアミン(0.06 mL, 0.4 mmol)のジクロロメタン(2.0 mL)溶液に、上で調製したドコサヘキサエン酸クロリドのジクロロメタン(1.0 mL)溶液を0°Cで加え、さらに室温で30分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(トリエチルアミンの5%ヘキサン溶液で処理)に付し(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)、目的とするドコサヘキサエノイル基を有する5-メトキシトリプタミン誘導体(I)(0.090 g, 0.18 mmol, 60%)を得た。

【0016】<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0.97 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.07 (2H, m), 2.16 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.38 (2H, m), 2.77 - 2.88 (10H, m), 2.93 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.59 (2H, ddd, 6.7, 6.7, 5.9 Hz), 3.85 (3H, s), 5.28 - 5.43 (12H, m), 5.56 (1H, br t, 5.9 Hz, CD-NH), 6.86 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.250 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.10 (1H, br, NH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 14.23, 20.52, 23.38, 25.32, 25.51, 25.54, 25.60, 36.52, 39.55, 55.91, 100.50, 111.96, 112.42, 112.68, 122.76, 126.98, 127.72, 127.84, 128.05, 128.10, 128.22, 128.24, 128.28, 128.56, 129.22, 131.53, 132.03, 154.08, 172.28. IR (neat) 3408, 3298, 3013, 2962, 2934, 1651, 1583, 1527, 1485, 1440, 1392, 1356, 1267, 1217, 1172, 1072, 1035, 923, 829, 796, 711, 430 cm<sup>-1</sup>. Mass (m/z) 500 (M<sup>+</sup>).

【0017】自発運動量の試験方法

被検物質はあらかじめクレモフォルEL (Sigma Chemical Co. 製) に溶解し、試験直前に最終クレモフォルEL

濃度が10%となるよう生理食塩水に希釈した。4周齢のCrj : CD-1 (ICR)系雄性マウスを5日間検疫馴化飼育し、体重、一般状態の観察から健康と思われるものを実験に使用した。動物は温度24±2°C、湿度55±10%、換気回数13回/時、照明12時間(午前7時～午後7時)の条件で飼育した。試料は高圧蒸気滅菌した固型飼料(M F、オリエンタル酵母工業株式会社製)を、飲水は次亜塩素酸ナトリウムを添加した井水(残留塩素濃度約2ppm)を給水瓶により自由に摂取させた。試験は1群マウス3匹の3試行とし、被検物質溶液10ml/kgを、尾静脈より2ml/minの速度で投与した。投与後磁力線センサー付のケージに移し、60分後までの自発運動量を、10分毎に実験動物自発運動量センサー(NA-AS01、株式会社ニューロサイエンス製)で測定した。

【0018】得られた試験成績は平均値±標準誤差で表し、各試験群毎の対照群、被検物質群および対照物質群について分散分析を行ない、群間の差が有意な場合はダネット多重試験(Dunnet's multiple test)を行なった。検定における有意水準は5%以下とした。

【0019】試験例1

被検物質として、本発明の5-メトキシトリプタミン誘導体(DHA-MT)100mg/kgを用い、前記試験方法に従い自発運動量を測定した。結果を表1に示す。本物質の投与により、自発運動量の有意な低下が確認された。

【0020】比較試験例1

被検物質として、ドコサヘキサエン酸エチル(DHA-Et)60mg/kgを用い、前記試験方法に従い自発運動量を測定した。結果を表1に示す。

【0021】比較試験例2

被検物質として、メラトニン40mg/kgを用い、前記試験方法に従い自発運動量を測定した。結果を表1に示す。

【0022】比較試験例3

被検物質として、メラトニン40mg/kgおよびドコサヘキサエン酸エチル60mg/kgの混合物を用い、前記試験方法に従い前記試験方法に従い自発運動量を測定した。結果を表1に示す。

【0023】

【表1】

表1. 自発運動量

物質名	投与量 (mg/kg)	自発運動量					
		投与後時間区分(分)					
		0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60
被検物質不含 (コントロール)	-	383 ±34	334 ±37	332 ±35	313 ±51	253 ±34	131 ±90
DHA-MT	100	267	79	75	52	68	109

		±46	±16	±19	±15	±42	±62
DHA-Et	60	367	355	326	347	257	246
		±4	±47	±40	±13	±83	±27
メラトニン	40	319	325	329	318	276	218
		±24	±57	±13	±19	±35	±13
DHA-Et	60	349	380	303	256	287	217
+メラトニン	40	±17	±31	±24	±34	±53	±35

【 0 0 2 4 】

【発明の効果】本発明の5-メトキシトリプタミン誘導

体は、効果的にヒト及び動物の自発運動を抑制する作用を示す。